UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947. — N° 74

L'ÉRYTHÈME NODULAIRE SULFAMIDÉ

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 20 juin 1947

PAR

Jacques-Jean FONSEGRIVE

Né à PARIS (Seine), le 24 février 1919

Examinateurs de la Thèse

MM. DAMADE, professeur ..... *Président.*
JOULIA, professeur .....
TAYEAU, agrégé ..... *Juges.*
TRAISSAC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1947

FONSEGRIVE (Jacques-Jean)

L'Érythème nodulaire sulfamidé. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 46 p., figure.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 74.)

FONSEGRIVE (Jacques-Jean)

L'Erythème nodulaire sulfamidé. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 46 p., figure.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 74.)

FONSEGRIVE (Jacques-Jean)

L'Erythème nodulaire sulfamidé. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 46 p., figure.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 74.)

FONSEGRIVE (Jacques-Jean)

L'Erythème nodulaire sulfamidé. — Bordeaux, Delmas, 1947. In-8°, 46 p., figure.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 74.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947. — N° 74

L'ÉRYTHÈME NODULAIRE SULFAMIDÉ

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 20 juin 1947

PAR

Jacques-Jean FONSEGRIVE

Né à PARIS (Seine), le 24 février 1919

Examinateurs de la Thèse

MM. DAMADE, professeur ..... *Président.*
JOULIA, professeur .....
TAYEAU, agrégé ..... *Juges.*
TRAISSAC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly, 6

1947

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, ANDERODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	CREYX.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	PIÉCHAUD.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	N.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE	Hydrologie thérap. et climatol.	N...
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PERRENS (Maladies mentales). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	LAUMONIER.
Physiologie	N.	Obstétrique	N.
Médecine générale	N.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	BESSIÈRES.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
id.	SARIC.	Physique médicale	REBOUL.
id	DUBARRY.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU
id.	TRAISSAC.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N.
id.	MAGENDIE.	Histologie	MAYER.
id.	POUYANNE.	Chimie médicale	TAYEAU.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Accouchements	FAUGÈRE.	Bactériologie	MOUREAU.
Puériculture	PERY.	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Chimie biologique	BLANQUET.
Ophtalmologie	BESSIERES.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Anatomie	RIGAUD.	Pathologie chirurgicale	VILLAR.
Chimie minérale	CASTAGNOU.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Botanique	GIRARD.	Electroradiologie	CAILLON.
Cryptogamie	GIRARD.		

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE

A MA MERE

Qui, par leurs sacrifices, m'ont permis la carrière de mon choix. Témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance.

A MA FEMME

A MA FILLE

A MA FAMILLE

A MA BELLE-FAMILLE

A MON COUSIN

Le Docteur Jean LECA

A Monsieur H. LAROUSSE

Pharmacien-Spécialiste.

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS ET DE BORDEAUX

A Monsieur le Professeur agrégé F.-J. TRAISSAC

Médecin des Hôpitaux.

Qui, après nous avoir inspiré le sujet de ce travail, nous a permis de le mener à bien.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur agrégé F. TAYEAU

Chargé de la chaire de Chimie biologique et médicale,
Docteur ès sciences.

A qui nous sommes très reconnaissant de la bienveillante attention dont il a toujours fait preuve à notre égard, et que nous remercions de l'honneur qu'il nous fait en siégeant dans notre jury de thèse.

Hommage reconnaissant.

A Monsieur le Professeur JOULIA

Professeur de clinique des Maladies cutanées et syphilitiques,
Officier d'Académie.

Que nous remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de siéger dans notre jury de thèse.

Hommage respectueusement reconnaissant.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur R. DAMADE

Professeur de clinique des Maladies infectieuses,
Médecin des Hôpitaux,
Médaille d'Argent des Epidémies,
Chevalier de la Légion d'honneur,
Croix de guerre,
Officier d'Académie.

Qui nous a accueilli avec bienveillance dans son service et nous a permis de bénéficier de son enseignement.

Il nous fait encore aujourd'hui le grand honneur de présider notre thèse.

Hommage de respectueuse reconnaissance.

L'ÉRYTHÈME NODULAIRE SULFAMIDÉ

AVANT-PROPOS

A l'occasion de deux observations d'érythème nodulaire sulfamidé recueillies, l'une dans le service de clinique des maladies infectieuses de M. le Professeur Damade, l'autre par le Docteur S. Backtrog, de Boulogne-sur-Mer, il nous a paru intéressant de faire, à la lumière des observations publiées, une revue générale de ces érythèmes noueux ou polymorphes que déclenchent parfois les sulfamides.

Ces érythèmes soulèvent en effet des problèmes de pathologie générale très complexes et encore incomplètement résolus. Ils ont surtout un intérêt pratique. De leur juste interprétation dépend quelquefois le sort du malade.

PLAN

I. — *Revue générale des érythèmes nodulaires sulfamidés.*

1° Historique.
2° Etude clinique.
3° Erythèmes nodulaires sulfamidés et tuberculose.

II. — *Observations.*

III. — *Interprétation.*

1° Conceptions actuelles sur l'érythème noueux en général :

a) Erythèmes noueux et tuberculose;
b) Erythèmes noueux non tuberculeux.

2° Erythème polymorphe.

3° Pathogénie :

Erythème noueux et allergie cutanée.

4° Rôle des sulfamides dans l'apparition de l'érythème nodulaire :

a) Interprétation des auteurs;
b) Discussion des théories.

IV. — *Conclusions.*

I

REVUE GENERALE DES ERYTHEMES NODULAIRES SULFAMIDÉS

1° Historique.

Avec l'introduction des sulfamides dans la thérapeutique, on vit apparaître un certain nombre d'accidents. Accidents le plus souvent bénins d'ailleurs.

Parmi eux, les manifestations cutanées sont les plus fréquentes :

— la première en date observée fut la cyanose, surtout avec les sulfonés et le para-amino-phényl-sulfamide; elle ne se voit plus avec les dérivés thiazolés;

— des érythèmes de types divers furent ensuite observés; leur fréquence est variable selon les auteurs : 6 à 8 % des cas traités par Schwentker et Gelman, Milian, Durel; 4,3 % pour Favre, Michel et Chantal; 3,8 % pour Bertin et Huriez; 2 % pour Touraine et Dereu.

Au début, on signala surtout des érythèmes morbiliformes, rubéoliformes, ou scarlatiniformes généralisés ou localisés aux membres, au tronc, à la face, accompagnés ou non de signes généraux et d'évolution toujours bénigne. On a observé aussi des éruptions urticariennes avec prurit vif, du purpura. Blechman et François ont signalé des érythèmes avec énanthème de la bouche et de la vulve; Loveman et Simon, des stomatites avec lésions de la langue et des lèvres pouvant simuler des plaques muqueuses.

Mais lorsque le Sulfathiazol eut fait son entrée dans la thérapeutique et que, grâce aux avantages qu'il possédait sur

les sulfamides préexistants, on lui eut accordé une place prépondérante dans les prescriptions, on a vu survenir avec une fréquence particulière un type éruptif différent : il s'agit d'érythèmes polymorphes à prédominance érythémato-nodulaire du type érythème noueux, et sur lesquels : Halivand et Long en Angleterre; Bickel et Guye en Suisse; Tixier et Verne, Janet, Grenet, à la Société de pédiatrie; Bertin et Huriez, Decourt et Verliac, Dupérié, Monmayou, Joulia, Fallot et L'Epée, etc., en France, ont attiré l'attention.

De tels érythèmes ont été signalés après absorption de sulfamides autres que le 2090 R. P. : Derot et Lafourcade [9] signalent un érythème polymorphe des mains et des jambes apparu au neuvième jour d'un traitement par le 1162 F; Gadrat [16], un érythème noueux prétibial typique trente-six heures après le début d'un traitement par le 1162 F; Löfgren [35] signale trois cas d'érythèmes noueux après sulfamides autres que le Sulfathiazol (Albucid, sulfanilamide). Nous-même, dans notre deuxième observation, rapportons un cas après traitement par la Sulfaguanidine, mais de tels faits sont extrêmement rares.

Ainsi, les 8 malades de Bertin et Huriez [3], qui présentèrent un érythème polymorphe, avaient tous ingéré du Sulfathiazol. Aussi peut-on dire qu'en règle générale ce produit est le seul à déterminer l'apparition d'érythèmes nodulaires.

Vu l'importance des problèmes que posent ces érythèmes nodulaires sulfamidés, nous bornerons notre travail à leur seule étude, à l'exclusion des autres manifestations cutanées dues à l'ingestion ou à l'application locale des sulfamides.

2° Etude clinique.

Bertin et Huriez [3], Joulia, Fallot et L'Epée [29] ont fait des descriptions détaillées de ces érythèmes nodulaires sulfamidés.

a) Doses ingérées. — Les doses de sulfamides absorbées

avant l'apparition de l'érythème noueux sont des plus variables : entre 4 et 8 grammes par jour pour Decourt et Verliac [8]), et Rouquès [50] affirme qu'il n'y a pas de rapport entre les doses et l'apparition de l'éruption. Quant aux 22 observations recueillies par Bertin et Huriez [3], les doses s'échelonnent entre 2 et 54 grammes.

b) Date d'apparition. — L'apparition de cet érythème nodulaire est en général précoce :

— Vingt-quatre ou trente-six heures après le début du traitement dans 3 observations de Gadrat [15-16];
— Aux environs du troisième jour dans 9 observations de Julien Marie, Ph. Seringe, S. Maurice et Mlle Noufflard [36], dans celle de Tixier et Verne [57], dans une observation de Derot-Lafourcade et Mme Boreau-Monghal [10], une de Gougerot et Lescà [21];
— Quatrième jour dans une observation de Rabut et Leca [45], une de Temine [55];
— Cinquième jour dans une de Henrot [26], une de Derot-Lafourcade et Boreau-Monghal [10], une de Janet [57];
— Huitième jour dans une de Grenet [57];
— Neuvième jour dans une de Derot-Lafourcade [9];
— Decourt et Verliac [8] disent avoir observé leur apparition entre le huitième et le douzième jour.

Ainsi, sur 21 observations relevées où les dates d'apparition étaient précisées, nous notons :

3 à la vingt-quatrième ou trente-sixième heure;
12 au troisième jour;
2 au quatrième jour;
2 au cinquième jour;
1 au huitième jour;
1 au neuvième jour.

Nous pouvons donc conclure que leur apparition est précoce et que la date du troisième ou quatrième jour est la plus fréquente.

c) Signes cutanés. — Deux ordres d'éléments :

D'une part :

— papules érythémateuses qui peuvent faire défaut et dont le siège de prédilection se trouve au niveau de la face; macules et parfois même des éléments bulleux qui donnent à l'éruption un caractère nettement polymorphe.

D'autre part, surtout éléments nodulaires :

— nouures rouge violacé, siégeant au voisinage des articulations, de préférence aux membres inférieurs, mais aussi à la face postérieure des bras et des avant-bras, avec un maximum auprès du coude. Elles peuvent apparaître également sur le dos des mains, les parties latérales du cou, la face, le tronc.

d) Signes articulaires. — Dans la plupart des cas, cette éruption s'accompagne d'arthralgies assez violentes pour interdire tout déplacement au malade : arthrite pseudophlegmoneuse du poignet droit, douleurs du coude droit et des deux genoux dans l'observation de Gougerot et de Sablet [20].

e) Signes subjectifs. — Céphalées, courbatures, asthénie, anorexie, accompagnent fréquemment l'apparition de l'érythème nodulaire.

f) Signes associés. — Parfois atteinte oculaire (phlyctène de la cornée gauche dans l'observation de Rabut et Leca [45], souvent conjonctivite bilatérale intense avec larmoiement et forte photophobie, de nature congestive sans lésions nodulaires infiltrées, et qui, en cas d'administration de sulfamides pour blennorragie, pourrait faire porter le diagnostic de conjonctivite blennorragique.

g) Signes généraux. — L'apparition de cet érythème nodulaire s'accompagne parfois d'une poussée thermique à 39-40°, qui peut persister pendant toute la durée de l'éruption, mais s'atténue en général rapidement.

h) Anatomie pathologique. — Les lésions histologiques étudiées par Miescher et Perrault sont identiques à celles de l'érythème noueux tuberculeux et consistent en lésions fluxionnaires et inflammatoires.

i) Evolution. — Régression rapide, en quatre ou cinq jours en général, de tous les symptômes, soit qu'on ait interrompu le traitement sulfamidé, soit même malgré sa continuation. Les nouures, fugaces, disparaissent en trois ou quatre jours. Cette disparition se fait sans changement de coloration, les nouures se résorbant sans passer par les diverses teintes ecchymotiques. On note parfois une légère desquamation à leur niveau.

Une nouvelle administration de sulfamide n'amène souvent rien du tout, mais parfois cependant on arrive à reproduire à deux ou trois reprises un érythème nodulaire sulfamidé, comme dans quelques observations de Julien Marie [36], Derot-Lafourcade [10], Rabut et Leca [45], Sarrouy et Prost [51], et même par simple manipulation de comprimés de Thiazomide, comme dans l'observation de Dupérié, Monmayou et L'Epée [13].

3° Erythèmes nodulaires sulfamidés et tuberculose.

Dans un certain nombre de cas, cet érythème nodulaire sulfamidé survient chez des tuberculeux. Il est intéressant de rechercher quelle est la proportion de ces cas par rapport aux autres.

Sur 64 relations d'observations relevées dans la littérature, on note :

— dans 31 cas, cuti ou intradermo-réactions à la tuberculine positives, images radiographiques de primo-infection ou montrant des lésions plus anciennes, manifestations tuberculeuses avérées dans les antécédents ou dans l'évolution ultérieure;

— dans 22 cas, cuti et intradermo-réactions restent négatives, pas d'image pathologique des poumons, rien dans les antécédents;

— dans 11 cas, il n'est fait aucune mention des réactions tuberculiniques ou de la radio. Certains auteurs s'étant même attachés à pratiquer des cuti ou intradermo-réactions au 2090 R. P. ou au Propidon ne nous disent pas quel était le résultat de la cuti ou intradermo-réaction à la tuberculine.

Ainsi, sur 53 observations où ces examens ont été faits, 31 fois, soit 58,5 % des cas, la radiographie pulmonaire, les réactions allergiques, ont mis en évidence la présence d'un foyer tuberculeux actif ou latent; 22 fois, soit dans 41,5 % des cas, absence de toute infection tuberculeuse.

II

OBSERVATIONS

Nous versons aux débats deux observations :

Observation I.

(Publiée à la Société de médecine de Bordeaux, séance de juin 1946, par M. le Professeur agrégé F.-J. Traissac [58].)

Une jeune femme entre dans le service de la Clinique des maladies infectieuses du Professeur R. Damade, en observation pour rhumatisme articulaire survenu dans les conditions suivantes :

Le 6 décembre 1945, alors qu'elle se croit enceinte (les dernières règles remontent au 27 octobre précédent), elle présente quelques pertes sanglantes, qui cessent spontanément. Un mois après, le 6 janvier 1946, nouvelles pertes qui deviennent hémorragiques, et qui, le 18 janvier, s'accompagnent de coliques utérines. Un médecin appelé la fait entrer d'urgence à Canolle. La température à ce moment est à 40°. On pratique la dilatation du col, un curage, et on prescrit des comprimés de Thiazomide. La température baisse progressivement.

Le 31 janvier, douze jours après le début du traitement sulfamidé, apparaissent de la température, une éruption et des douleurs articulaires. La température est à 39°5. Elle baissera à 37°5 en quarante-huit heures.

L'éruption revêt deux types simultanés :

— A la face, qui est œdématiée, elle se manifeste surtout au niveau du front. Elle est caractérisée par des papules de la dimension d'une pièce de 50 centimes ou de 2 francs. Sur un socle papuleux, il existe un semis de vésicules au liquide clair.

— Au niveau des membres, dans les régions périarticulaires des poignets, coudes, genoux, chevilles, et prétibiales, ce sont des

éléments nodulaires ne dépassant pas la dimension d'une amande, légèrement enchâssés dans le derme, douloureux au toucher, et de teinte rouge foncé.

Ces éruptions papulo-vésiculaires et nodulaires évolueront par poussées successives. L'érythème de la face persistera le dernier, huit jours environ, sans laisser de croûtelles. L'érythème nodulaire marquera son siège par une tache légèrement pigmentée, brune, persistant à la pression.

Un gros ganglion est apparu, douloureux mais éphémère, à l'aine droite.

Les arthralgies entraînent une impotence fonctionnelle complète.

Peu de signes extérieurs. Légère tuméfaction, pas de rougeur, pas d'épanchement appréciable. Rhumatisme mobile frappant successivement les grosses articulations du coude, de l'épaule, du poignet, du genou, des chevilles. Il disparaît en quatre jours après ingestion de salicylate de soude, qui est prescrit à la dose de 8 grammes par jour.

Pas d'angine. Pas de réaction conjonctivale. Sueurs profuses.

Chez la malade, aucun antécédent digne d'être signalé. Une grossesse normale il y a trois ans. L'enfant a toujours été bien portant. Les parents, l'entourage, sont apparemment sains. Aucun antécédent rhumatismal ou tuberculeux personnel et familial.

L'examen clinique est négatif. Le cœur est normal. Aucun signe pathologique à l'auscultation minutieuse des poumons. Elle ne tousse pas, elle ne crache pas. Pas de réaction ganglionnaire.

L'examen hématologique donne :

Globules rouges, 4.340.000;

Globules blancs, 6.820;

Polynucléaires neutrophiles, 66 %;

Métamyélocytes, 2 %;

Mononucléaires, 2 %;

Lymphocytes, 30 %.

La sédimentation sanguine est de :

58 mm. en une heure;

90 mm. en deux heures;

90 mm. en vingt-quatre heures.

Bien que rien dans les antécédents ni dans l'examen somatique de la malade ne puisse faire songer à la tuberculose, on fait systématiquement :

— une radiographie pulmonaire qui met en évidence une adéno-

pathie hilaire fluxionnaire prédominant à droite, et sous la clavicule droite un infiltrat triangulaire typique; de nouvelles radiographies faites deux mois plus tard montrent la persistance de ces images;

— une cuti-réaction à la tuberculine, qui devient positive dès

la vingt-quatrième heure et prend un caractère nettement nodulaire (1).

Discussion de l'observation.

Ainsi donc, une malade hospitalisée pour des accidents puerpéraux *post abortum*, soumise à un traitement par le Sulfamidothiazol, fait un rhumatisme de type infectieux associé à un érythème de type polymorphe.

Elle a été adressée dans le service avec le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu. Bien que le salicylate ait coïncidé avec une sédation de tous les phénomènes morbides, un examen systématique met en évidence une cuti-réaction à la tuberculine fortement positive et une image typique de primo-infection tuberculeuse.

La question qui se posait était de savoir :

1° s'il s'agissait d'un érythème polymorphe tuberculeux avec rhumatisme tuberculeux;

2° s'il s'agissait d'un érythème nodulaire sulfathiazolé chez une tuberculeuse, et dans ce cas quel était le rôle respectif du Sulfathiazol et de la tuberculose.

1° *S'agissait-il d'un érythème polymorphe tuberculeux avec rhumatisme tuberculeux ?*

Individualisé par Poncet [44], le rhumatisme tuberculeux a suscité de nombreux travaux, notamment de Pic et Delore [43], Ravault [47]. Parmi les multiples formes cliniques qu'il affecte, celle qui pouvait être discutée dans le cas présent est la forme précoce survenant au cours d'une primo-infection.

En effet, au cours d'une primo-infection récente de l'enfant ou de l'adulte, il n'est pas rare d'observer des arthralgies

(1) Malgré les conseils donnés, cette malade aurait travaillé au sanatorium de Feuillas et ferait actuellement une pleurésie séro-fibrineuse.

fugaces, parfois même des poussées très douloureuses avec inflammation péri-articulaire manifeste simulant une véritable attaque de maladie de Bouillaud.

Poussée articulaire et éruption cutanée vont souvent de pair au cours de la primo-infection tuberculeuse, et les arthralgies de l'érythème noueux ne sont qu'une forme atténuée de ce rhumatisme tuberculeux.

Ainsi cette malade avait été adressée avec le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu. De fait, ce diagnostic était logique et la coexistence d'une éruption à type d'érythème polymorphe ne s'y opposait pas. En effet, des travaux récents de Grenet et Levent [24], Fribourg-Blanc et Grau [14], Gadrat [17], Massot [37], ont rappelé la relative fréquence des manifestations cutanées du rhumatisme articulaire aigu, et notamment des érythèmes nodulaires et polymorphes que signalent Gaté, Blondet et Béraud [18], Minet, Warembourg, Linquette, Lemaître et Claey [40]. Mais, classiquement, ces manifestations cutanées s'accompagnent toujours de cardiopathies graves, ce qui n'était pas le cas ici.

Surtout la découverte ultérieure, au cours de l'examen systématique, d'une primo-infection tuberculeuse ouvrait une voie nouvelle au diagnostic. En effet, les douleurs articulaires et l'éruption pouvaient entrer dans le cadre d'un rhumatisme tuberculeux précoce accompagné d'érythème polymorphe tuberculeux survenant au cours d'une primo-infection tuberculeuse.

Tel aurait été sans doute le diagnostic porté si l'on n'avait eu la notion d'un traitement par le Sulfamidothiazol.

2° *S'agissait-il d'un érythème nodulaire sulfathiazolé chez une tuberculeuse ?*

En effet, nous avons vu, dans la première partie de ce travail, que de tels faits ne sont pas rares. Dans cette observation comme dans celles relevées dans la littérature, l'ingestion de Sulfamidothiazol a été suivie de l'apparition d'une

éruption. Apparition peut-être un peu tardive, puisqu'au douzième jour, alors qu'elle est le plus souvent aux environs du troisième jour, mais Decourt et Verliac ont eux aussi observé des cas au douzième jour.

Eruption formée également d'éléments papuleux et vésiculeux au niveau de la face et d'éléments nodulaires au niveau des membres.

Les arthralgies sont importantes et entraînent une impotence complète, mais nous avons vu qu'il en est fréquemment de même.

Ainsi, bien que d'apparition un peu tardive, le cas de cette malade répondait par les caractères de son éruption, ses arthralgies, et aussi ses signes généraux, à l'aspect clinique de l'érythème nodulaire sulfamidé tel qu'il ressort de la revue générale que nous en avons faite.

D'autre part, vu les résultats de la radiographie pulmonaire et de la cuti-réaction, il est à classer parmi les cas d'érythèmes nodulaires sulfamidés survenus chez des tuberculeux.

Observation II.

(Recueillie par le Docteur S. Backtrog, de Boulogne-sur-Mer, et que M. le Professeur agrégé F. Tayeau a eu l'amabilité de nous transmettre.)

Il s'agit d'une fillette de 4 ans, J. D..., atteinte de pneumonie du sommet droit.

Aucun antécédent personnel ni héréditaire.

Mise au traitement sulfamidé (Sulfaguanidine) à la dose de 4 grammes par jour. Très bien toléré.

Evolution normale de la maladie. Lysis au huitième jour, avec sueurs profuses.

Deux jours après, alors que tout semblait rentrer dans l'ordre, le Docteur Backtrog, médecin traitant, est rappelé, car l'enfant a « des rougeurs aux jambes ».

Ces « rougeurs » sont représentées par des nodules érythémateux

dans le derme et l'hypoderme, de dimensions d'un pois, qui forment une nouure saillante, dure et douloureuse. Elles siègent aux membres inférieurs, surtout autour des genoux, et aux avant-bras.

Température à 38°5.

Vives douleurs arthralgiques.

Pas d'albumine.

En présence de cet érythème noueux, le Docteur Backtrog fait systématiquement un test à la tuberculine, qui se révèle fortement positif.

On interrompt les sulfamides, et diète liquide, enveloppements ouatés des membres atteints et aspirine sont immédiatement appliqués.

Huit jours plus tard, tout rentre dans l'ordre.

La convalescence est banale, et une nouvelle cuti-réaction effectuée quinze jours après l'apparition des premiers symptômes est négative.

Ainsi, au dixième jour d'un traitement sulfamidé apparaît un érythème noueux; la cuti-réaction à la tuberculine est positive. Arrêt du traitement : disparition de l'érythème noueux; une nouvelle cuti-réaction est maintenant négative.

*
* *

Telles sont les deux observations que nous versons au débat. Elles nous apparaissent riches d'enseignements.

L'érythème nodulaire sulfamidé est un fait :

— Que signifie-t-il ?

— Quelles sont les relations entre l'érythème noueux classique et l'érythème nodulaire sulfamidé ?

— Quel est le rôle respectif de la tuberculose et des sulfamides ?

Les réponses à ces questions font l'objet du chapitre suivant.

III

INTERPRETATION

Il nous paraît nécessaire, pour aborder ce problème, de faire tout d'abord une rapide revue générale des conceptions actuelles sur l'érythème noueux et l'érythème polymorphe.

1° Conceptions actuelles sur l'érythème noueux en général.

Maladie de diagnostic facile en général, l'érythème noueux, considéré d'abord comme une maladie infectieuse éruptive autonome par Trousseau, a été et est encore l'objet de nombreuses discussions quant à son étiologie, notamment à la séance du 8 mai 1938 de la Société de dermatologie de Strasbourg et aussi à la séance du 14 juin 1935 de la Société médicale des hôpitaux de Paris. Verger, en 1942 [59], a fait une mise au point de la question, à laquelle nous ferons de larges emprunts.

Les signes cliniques en sont assez caractéristiques pour que nous n'ayons pas à y revenir et nous ne nous attacherons ici qu'à ses causes et à son mécanisme d'apparition.

a) Erythème noueux et tuberculose.

Pressentie par Uffelmann dès 1872, affirmée ensuite par Poncet et Landouzy, la nature tuberculeuse de l'érythème noueux est maintenant admise par la majorité des auteurs. D'ailleurs tout un faisceau de faits impose cette conclusion.

Arguments cliniques. — Faits de la fréquence des manifestations tuberculeuses avérées consécutives à l'érythème noueux : tuberculoses aiguës exsudatives pleuro-pulmonaires ou pleurales, granulie aiguë, méningite, péritonite bacillaire, tuberculoses ganglionnaires ou ostéo-articulaires. Manifestations dont la gravité dépend de la localisation et dont la fréquence élimine la possibilité de simples coïncidences. Cette fréquence serait de l'ordre de 25 % pour Ustved et Johannsen, 17 % pour Mogensen. Arguments cliniques faits également de la notion d'une contamination tuberculeuse dans les mois précédant l'érythème noueux et que l'on retrouve dans plus de la moitié des cas (Lesné [34]).

Arguments biologiques. — Les cuti et intradermo-réactions à la tuberculine se montrent presque toujours positives dans l'érythème noueux. Réaction intense, souvent phlycténulaire ou même nécrotique pour reprendre, à la guérison de l'érythème noueux, le type papuleux banal (Lesné). La pratique courante des cuti-réactions à l'heure actuelle permet souvent d'assister au « virage » des réactions tuberculiniques. La cuti antérieurement négative devient positive en même temps qu'apparaît l'érythème noueux. Ainsi l'apparition de l'érythème noueux dans la primo-infection, au moment où s'établit l'allergie tuberculinique, est un fait bien établi maintenant.

Mais l'érythème noueux peut aussi apparaître, beaucoup plus rarement d'ailleurs, chez des tuberculeux avérés. Dans ces cas, on voit fréquemment une réaction tuberculinique faible ou même nulle auparavant devenir fortement positive.

Arguments radiologiques. — L'examen radiologique pulmonaire met en évidence, dans les deux tiers des cas chez l'enfant pour Debré [7], moins souvent chez l'adulte, un aspect radiologique caractéristique de primo-infection.

Arguments bactériologiques. — Les recherches bactériologiques permettent parfois de retrouver le B. K. :

— dans les nouures : Landouzy et Lœderich en 1906, Aguirre [1-5];

— dans le sang : Graziosi [22], Saenz, Paisseau, Oumansky et Ducos tuberculisent le cobaye en lui injectant le sang d'un enfant porteur d'un érythème noueux.

Ces faits demeurent, il faut l'avouer, l'exception.

Arguments anatomo-pathologiques. — Certains auteurs, tels que Debré et Mallet, ont voulu faire de la nodosité cutanée une lésion inflammatoire tuberculeuse. Mais, à l'examen histologique de ces nodosités, on ne retrouve jamais de structure folliculaire et de caséification, mais seulement des lésions fluxionnaires et inflammatoires, et le fait de trouver des B. K. à leur niveau ne signifie rien d'autre que la bacillémie coutumière de primo-infection. D'ailleurs, nul ne soutient plus maintenant que l'érythème noueux soit une manifestation cutanée bactérienne. Aussi Pautrier, Gougerot, Ramel, admettent-ils que la nodosité cutanée est une réaction de sensibilisation qui s'apparente nettement aux lésions de l'intradermo-réaction qui en est la reproduction en miniature.

b) Erythème noueux non tuberculeux.

A côté de ces érythèmes noueux où l'étiologie tuberculeuse est évidente, et qui sont la majorité, il en est d'autres qui indiscutablement ne sont pas d'origine tuberculeuse (Halbron et Klotz [25]).

Dans ces cas, on peut mettre en cause une syphilis secondaire (Weissenbach, Martineau et Brocard), une maladie de Nicolas-Favre (Hellerstrom, Nicolas et Favre, Sezary [53]), une septicémie à méningocoque, à gonocoque, à pneumocoque, la trichophytie, la maladie de Brouillaud (Gaté, Blondet et Béraud [18]), Minet, Warembourg-Linquette, Lemaître et Claey [40]. Dans tous ces cas, une recherche approfondie et minutieuse de la tuberculose par cuti-réaction et les examens radiographiques du thorax est restée négative.

Ainsi, manifestation de l'infection tuberculeuse dans la

majorité des cas, l'érythème noueux paraît quelquefois relever d'étiologies diverses et même présenter un caractère, sinon d'autonomie, du moins cryptogénétique.

2° Conceptions actuelles sur l'érythème polymorphe.

L'érythème polymorphe pose le même problème étiologique que l'érythème noueux. Trois théories sont encore en présence.

a) Celle d'une manifestation tuberculeuse, et Ramel a beaucoup insisté sur l'origine tuberculeuse des érythèmes polymorphes. Greiner, de son côté, a réuni un certain nombre d'observations de primo-infection où l'érythème noueux fut remplacé par un érythème polymorphe.

b) Considéré par certains, depuis Hebra, comme une entité clinique, il est peut-être dû au *Streptobacillus moniliformis* découvert par Levaditi en 1925.

c) Mais, pour d'autres auteurs, il serait, comme l'érythème noueux, un syndrome multiétiologique, et Pautrier admet même qu'érythème noueux et polymorphe sont deux processus identiques; le premier évoluant autour du plexus vasculaire sous-dermique, le second dans le derme moyen et superficiel.

L'érythème nodulaire sulfamidé, qui selon les cas est uniquement constitué d'éléments nodulaires, ou bien présente, à côté des nodules, des macules, papules et parfois même des bulles, semble confirmer cette opinion qu'il ne s'agit là que de variantes d'un même syndrome cutané dont la pathogénie serait identique.

3° Pathogénie de l'érythème noueux.

Quelle explication donner à l'apparition de signes cliniques identiques, alors que de multiples causes sont à leur origine ? S'agit-il d'une maladie spécifique comme le dit Jobin [27] ? Plusieurs auteurs ont repris l'ancienne con-

ception de Trousseau, qui en faisait une véritable fièvre éruptive caractérisée; ils admettent seulement sa fréquence plus grande chez les tuberculeux. Est-elle due à un virus inconnu capable de « sortir » dans des circonstances diverses ?

Mais il semble que la tendance actuelle soit de considérer l'érythème noueux non pas comme une maladie, mais comme un syndrome cutané qui, selon Gougerot : « traduirait une réaction allergique de sensibilisation cutanée et articulaire vis-à-vis d'une infection », les microbes sensibilisants pouvant être multiples. La tuberculose serait le plus souvent en cause, mais dans quelques cas d'autres infections pourraient avoir le même rôle.

Wallgren [60], Ernberg, Johannsen [28], et avec eux la majorité des auteurs scandinaves, ont étayé cette théorie allergique de l'érythème noueux avec des arguments puissants :

— caractère intense, souvent phlycténulaire et même nécrotique des réactions tuberculiniques;
— extrême sensibilité de l'organisme à la tuberculine;
— apparition habituelle de l'érythème noueux au moment où s'établit l'allergie;
— parfois aussi apparition plus tardive, à l'occasion de l'accroissement subit d'une allergie déjà ancienne ou du rétablissement d'une allergie momentanément inhibée (érythème noueux postprimaire);
— rapports étroits de son apparition parfois récidivante avec les « mutations » ou « fluctuations » allergiques de l'organisme;
— structure histologique des nodules cutanés, nullement spécifique de la tuberculose, mais bien plutôt celle des processus de sensibilisation allergique.

L'érythème noueux serait ainsi une réaction allergique cutanée, traduisant l'hypersensibilité de l'organisme, en particulier des téguments, à l'égard des poisons tuberculiniques. Il serait, en somme, une cuti-réaction spontanée. Cette hypersensibilité pour la tuberculine existe également pour l'anti-

gène de Frei lorsque la maladie de Nicolas-Favre est en cause; pour la trichophytine, antigènes streptococciques, etc., selon la maladie en cause.

Ainsi, syndrome d'allergie cutanée aux étiologies multiples, sans autonomie ni spécificité, telle serait la pathogénie de l'érythème noueux.

Erythème noueux et allergie cutanée.

Ce que nous savons de l'allergie confirme-t-il ce point de vue ?

Von Pirquet, remarquant qu'un sujet vacciné une première fois avec succès contre la variole ne réagit plus de la même façon lors d'une seconde vaccination, créa le terme d'allergie pour désigner ce phénomène. Incubation et évolution de la vaccine écourtées, pas de cicatrice. Il en est de même en ce qui concerne la tuberculose, et la preuve en est le phénomène que Koch décrivit en 1891. Le cobaye déjà infecté par une première inoculation tuberculeuse et subissant une nouvelle inoculation est allergique. Il réagit par une réaction cutanée rapide et très intense puisqu'elle devient nécrotique, mais la lésion de seconde inoculation se cicatrise et guérit alors que la première inoculation reste incurable.

Il y a donc à la fois hypersensibilité et immunité.

— Hypersensibilité cutanée puisqu'il y a une réaction rapide et intense;

— Immunité puisque guérison de la seconde inoculation.

Ce sont là les deux aspects simultanés et indissociables de l'allergie, et Rist [49] s'oppose à juste titre contre la tendance à vouloir distinguer l'allergie de l'immunité et à ne plus voir dans l'allergie que les réactions de supersensibilité déclenchées dans le tissu cutané de l'individu tuberculeux par la tuberculine. On méconnaît ainsi ce qui est l'essentiel de la doctrine de von Pirquet, à savoir que l'allergie implique nécessairement l'immunité comme l'hypersensibilité. L'un de ces deux aspects peut être inapparent, mais non inexistant.

Aussi bien n'est-ce point par opposition à la doctrine de von Pirquet que nous ne nous attacherons ici qu'à l'aspect de l'hypersensibilité cutanée de l'allergie. Mais c'est parce que les faits que nous étudions semblent pouvoir relever de cette supersensibilité cutanée.

Cette hypersensibilité cutanée fut étudiée chez l'homme surtout dans la tuberculose avec la tuberculine. Préparée par Koch en 1891, alors qu'il recherchait la substance dont l'action toxique à dose élevée se révélerait curative à faibles doses, c'est un extrait glycériné de cultures de bacilles, stérilisé et filtré pour éliminer les corps microbiens.

Cette tuberculine, pratiquement inoffensive pour l'individu sain, provoque chez le tuberculeux des réactions constantes : générales, avec fièvre élevée; focales, avec congestion et tuméfactions des lésions tuberculeuses; locales, avec rougeur au point inoculé. Les réactions générales et focales intéressèrent seules au début les auteurs. Mais, par la suite, von Pirquet (1907), déposant une goutte de tuberculine sur la peau légèrement excoriée, obtenait isolément la réaction locale avec élevure de l'épiderme et rougeur, à l'exclusion des réactions générales et focales. C'était la cuti-réaction.

Ainsi celle-ci, mettant en évidence l'hypersensibilité cutanée vis-à-vis de la toxine tuberculeuse, indique la présence dans l'organisme d'un foyer tuberculeux actif ou latent.

Mais cette réponse cutanée n'est pas identique chez tous les individus, et si l'on peut dire qu'une cuti-réaction positive indique que l'organisme a hébergé le bacille tuberculeux, l'inverse ne saurait être admis.

Tout d'abord, après la contamination tuberculeuse il existe une période anté-allergique d'incubation que nécessite la constitution de l'allergie. Cette période dure un minimum de deux à trois semaines.

Par la suite, la cuti-réaction, après s'être révélée positive, peut redevenir négative, soit parce que la résistance du terrain à la maladie s'est affaiblie à la suite de maladies dites anergisantes, soit par extinction complète du premier foyer

d'infection, ainsi que l'ont signalé Ameuille, Saenz et Canetti.

Il existe, en outre, des variations dans l'intensité des réactions cutanées selon les individus. Fortement positive, elle prend parfois un aspect phlycténulaire chez certains, et cela notamment au moment de la primo-infection; c'est ce qui se passe souvent lorsque la primo-infection se traduit par l'apparition d'un érythème noueux. Il semblerait donc que l'érythème noueux s'accompagne d'une sensibilité cutanée très marquée à la tuberculine.

Chez d'autres sujets, les réactions cutanées à la tuberculine sont au contraire très faibles. Parfois la cuti-réaction reste négative, et il faut une injection intradermique de tuberculine à dose plus ou moins forte pour mettre en évidence une allergie tuberculinique.

Enfin, chez quelques rares sujets qui sont des tuberculeux avérés, des cuti ou intradermo-réactions correctement effectuées et répétées restent négatives, alors qu'ils ne présentent cliniquement aucune raison d'anergie. Telle cette étudiante en médecine ayant présenté une tuberculose rénale confirmée et opérée, tel ce médecin asthmatique dont les crachats contiennent épisodiquement des B. K. et dont les réactions cutanées à la tuberculine sont restées régulièrement négatives.

Ainsi, des sujets qui, par définition, sont des allergiques puisque l'on a la preuve qu'ils ont eu leur première inoculation tuberculeuse, ont une sensibilité cutanée différente sans qu'il soit question ici d'anergie par maladie intercurrente ou déficience de l'organisme. Il faudrait donc admettre qu'il y a une allergie proprement cutanée, indépendante de l'allergie générale, et qu'elle nécessite un état particulier de la peau.

Nous avons vu que les lésions anatomiques de l'érythème noueux sont identiques à celles de l'intradermo-réaction. Ainsi érythème noueux et réactions cutanées à la tuberculine seraient des réactions hyperergiques d'origine toxinique. Le premier survenant chez des sujets dont un état particulier

de la peau, une hyperergie très marquée ne nécessiterait pas l'introduction d'antigène, les anticorps circulant émis par le foyer tuberculeux suffisant à provoquer les lésions inflammatoires et fluxionnaires de l'érythème noueux.

4° Rôle des sulfamides dans l'apparition de l'érythème nodulaire.

Ainsi nous venons de voir, dans cette rapide revue générale sur l'érythème noueux et polymorphe, que la tendance actuelle est de les considérer comme une réaction spontanée d'hyperergie cutanée liée à un état particulier de la peau fait d'une hypersensibilité marquée chez certains sujets.

Quelles sont les relations entre l'érythème noueux et l'érythème nodulaire sulfamidé et quel est le rôle des sulfamides dans son apparition ?

a) Interprétation des auteurs.

Lorsqu'il s'agit d'interpréter ces faits, tous les auteurs admettent le rôle déclenchant de la sulfamidothérapie, l' « agent provocateur », dit Löfgren [36], dans la pathogénie de l'érythème noueux. Mais quant à expliquer son mécanisme d'apparition, ils ne font en général que relater les diverses hypothèses possibles, sans se prononcer bien formellement.

Si une *photo-sensibilisation* semble être à l'origine de certains érythèmes morbiliformes ou scarlatiniformes, tel cet érythème morbiliforme généralisé que présenta ce jeune malade de Wolwinkel et qui respectait exactement la région du caleçon de bain, aucun fait semblable concernant les érythèmes nodulaires sulfamidés n'a été rapporté, et les auteurs ne citent cette hypothèse que pour la rejeter.

De même celle de la *toxicité* du médicament ou de son *intolérance* par certains sujets. En effet, l'éruption apparaît après des doses très variables et parfois minimes, pour souvent disparaître alors même que l'on continue à administrer le médicament.

La *sensibilisation* semble être en cause dans de nombreux cas de dermites, érythèmes eczématiformes, etc., par applications locales de sulfamides ou de mélanges chloro-sulfamidés. Moins souvent dans les cas d'érythème noueux ou polymorphe ? Cependant cette malade de Dupérié, Monmayou et L'Epée, dont l'observation fut publiée à la séance du 24 juin 1944 de la Société anatomo-clinique de Bordeaux, et qui fit un nouvel érythème noueux par simple manipulation de comprimés de Thiazomide, semblait bien être sensibilisée à ce produit.

Milian et avec lui bon nombre de dermatologistes affirment qu'il s'agit là d'un *phénomène biotropique* analogue à ceux déclenchés par d'autres médicaments.

Milian [38] définit le biotropisme « l'éveil ou la stimulation de micro-organismes latents ou déjà cliniquement visibles dans l'organisme vivant ». D'innombrables causes peuvent le provoquer :

— agents chimiques (arsenic, bromure de potassium, iodure de potassium, mercure, bismuth, etc.);
— agents physiques et êtres animés (froid, lumière, rayons X, U.-V., radium, etc.).

Le biotropisme peut être direct, consistant en une stimulation de la maladie traitée et provoquant l'extension d'un accident existant ou l'apparition d'un accident nouveau de la maladie (réactivation de certaines infections chroniques).

Il peut être aussi indirect, provoquant l'éveil d'une infection latente nouvelle, et ce serait le cas de l'herpès, du zona et des éruptions diverses, analogues à celles des fièvres éruptives, que font apparaître certains médicaments. Présentant en raccourci ou atténuée la symptomatologie de la fièvre éruptive correspondante, ces éruptions seraient de nature non pas toxique mais infectieuse.

Elles sont caractérisées par :

— une incubation de neuf jours en moyenne;
— un début fréquent par angine;
— l'influence du génie épidémique du moment et du lieu;

— la possibilité de contagion;
— la multiplicité des types éruptifs;
— l'identité des accidents causés par de multiples agents chimiques;
— la succession en cascade d'accidents biotropiques divers;
— la possibilité de continuer par le même médicament la cure interrompue parfois par l'incident cutané.

Ces caractères se retrouvent souvent dans les érythèmes morbiliformes, scarlatiniformes, les urticaires, les purpuras déclenchés par les sulfamides. Quant aux érythèmes noueux ou polymorphes sulfamidés que Milian a signalé également à la suite d'injections d'Eranol, de Sulfarsénol, de Dmelcos, certains auteurs se sont demandé s'il ne s'agissait pas du témoignage d'une infection tuberculeuse déclenchée par biotropisme. Mais à cela d'autres auteurs, et notamment Joulia, Fallot et L'Epée, rétorquent que « cette hypothèse ne repose sur aucun fondement sérieux, les réactions à la tuberculine ne virant pas d'une manière habituelle et l'observation prolongée des malades ne permettant pas d'asseoir davantage cette opinion ».

D'autres auteurs soutiennent aussi la théorie du biotropisme, mais d'un biotropisme un peu différent, en ce sens que l'érythème noueux serait dû, non plus à une manifestation de la tuberculose réveillée par le médicament, mais à un virus spécifique, « *virus de sortie* », tel celui de l'herpès, et capable de sortir dans diverses conditions. La tuberculose, tout comme d'autres infections ou des médicaments, dont les sulfamides, ne serait qu'une des multiples causes provoquant la sortie de l'érythème noueux.

b) Discussion des théories.

Ainsi nous sommes en présence d'une éruption déclenchée par l'absorption de sulfamides, et le plus souvent de Sulfathiazol. Ce rôle déclenchant, nous l'avons vu, est admis par

tous les auteurs. Par ses caractères cliniques, cette éruption ressemble de très près à l'érythème noueux tuberculeux. Comme Decourt et Verliac [8], nous avons remarqué que cette éruption différait un peu de celle de l'érythème noueux tuberculeux par la coexistence habituelle d'éléments maculeux et papuleux qui lui donnent parfois l'aspect d'érythème polymorphe, par la fugacité des nouures, qui disparaissent en trois ou quatre jours sans changement de coloration. Mais que l'éruption soit surtout nodulaire ou qu'elle présente des macules et papules, nous considérons que ce ne sont que des formes diverses d'un même syndrome cutané. Quoi qu'il en soit, ces différences sont fort discrètes et font parfois défaut, et beaucoup d'auteurs, dont Julien Marie, Seringe, Maurice et Mlle Noufflard [36], jugent comparables cliniquement cette éruption cutanée sulfamidée et l'érythème noueux.

Comment expliquer que l'absorption d'un produit chimique puisse provoquer une éruption identique à l'érythème noueux survenu spontanément ? Nous avons vu les diverses théories avancées par les auteurs. Photo-sensibilisation, toxicité, intolérance, sensibilisation, ne prêtent pas à discussion dans ces cas d'érythèmes nodulaires sulfamidés, et nous les rejetons. Le biotropisme par l'éveil ou la stimulation de B. K. latents dans l'organisme provoquant une bacillémie tuberculeuse ne peut expliquer qu'une partie des faits, ceux où l'érythème noueux sulfamidé survient chez des sujets dont la cuti-réaction est positive ou dont les radiographies pulmonaires, l'évolution ultérieure et les antécédents nous affirment l'atteinte tuberculeuse.

Mais il est bien d'autres cas où l'érythème nodulaire sulfamidé apparaît chez des individus absolument indemnes de toute tuberculose. Comment concilier ces faits opposés ? Nous avons vu que certains auteurs l'avaient fait en émettant l'hypothèse que l'érythème noueux serait dû à un virus capable de sortir dans diverses circonstances, et le sulfamide stimulant ce virus provoquerait la sortie de l'érythème noueux, tout comme la tuberculose ou d'autres infections ou

intoxications le feraient apparaître dans d'autres circonstances. Il est assez étonnant qu'un antibiotique ait la propriété d'exalter un virus. Cette explication paraît très paradoxale.

En fait l'érythème noueux, qu'il soit tuberculeux ou non, garde son unité clinique. Il semble traduire une hyperergie cutanée vis-à-vis de substances circulant dans l'organisme. L'adolescent qui, au cours de sa primo-infection tuberculeuse, fait un érythème noueux, est un hyperergique dont la peau fait des réactions allergiques spontanées très intenses en présence de la toxine tuberculeuse que libèrent les B. K. du chancre d'inoculation. L'adulte qui fait un érythème noueux à l'occasion d'une maladie de Nicolas-Favre, d'une septicémie quelconque, d'un rhumatisme articulaire aigu, fait une réaction cutanée hyperergique vis-à-vis de l'infection mise en jeu.

Ainsi, quelle que soit l'étiologie de l'érythème noueux, son mécanisme d'apparition serait toujours le même et lié à un état particulier de la peau.

Cette réaction cutanée peut apparaître sous l'influence de causes multiples, en particulier du Sulfathiazol.

Dans notre première observation, ainsi que dans quelques autres que nous avons rapportées, l'administration de sulfathiazol, chez des sujets qui étaient à même de faire leur primo-infection, a provoqué l'apparition d'un érythème nodulaire. La fréquence et la répétition des faits n'autorisent pas à admettre une simple coincidence. D'ailleurs les faits rapportés par Julien Marie et les observations de Derot-Lafourcade, Rabut et Leca, Sarrouy et Prost, où l'administration réitérée de Sulfathiazol fait apparaître à deux ou trois reprises un érythème noueux de façon presque expérimentale, en sont une preuve. Nous pouvons donc admettre que ces sujets n'étaient pas primitivement des hyperergiques cutanés et qu'ils n'auraient pas fait d'érythème noueux sans l'absorption de Sulfathiazol.

Ainsi tout se passe comme si le sulfamide créait un état

cutané qui se traduit, dans les cas limites, par un érythème polymorphe. Lorsqu'un sujet présente par ailleurs une affection qui, comme la primo-infection tuberculeuse, se manifeste volontiers par des accidents cutanés du type nodulaire, il semble que la sortie des nodosités soit favorisée par la prise de sulfamides, notamment de Sulfathiazol. La tuberculose eût sans doute évolué sans le témoignage cutané.

En d'autres termes, le Sulfathiazol *a révélé* une tuberculose muette, grâce à l'état de réactivité cutanée qu'il a créé.

Notre première observation trouve dans cette hypothèse une explication satisfaisante.

Cette hypothèse rend également compte des faits rapportés dans la deuxième observation. Pneumonie, érythème noueux, cuti-réaction + +, tout s'accorde à diagnostiquer une lobite tuberculeuse. L'arrêt des sulfamides amène non seulement la disparition des nodosités, mais aussi de la cuti-réaction.

On voit par là, si l'on veut bien admettre notre hypothèse, toute la valeur de cette conception, tant au point de vue pathologie générale que de la pratique médicale.

— Du point de vue de la *pathologie générale*, il semble bien que l'interprétation des cuti-réactions à la tuberculine et de ses virages ne réside pas entièrement dans le mode d'infection ni dans le mode de réaction générale de l'individu. Il y a, et à un degré important, un élément cutané. Tel sujet, manifestement tuberculisé, possédant vis-à-vis de l'infection tuberculeuse des réactions cliniques, radiologiques, normales, peut présenter une cuti régulièrement négative. Cette négativité « illogique » est « affaire de peau », et exclusivement de peau.

— Du point de vue *pratique*, le sulfamide révélant une tuberculose muette, l'apparition d'un érythème noueux ou polymorphe au cours d'un traitement sulfamidé fait une obligation de rechercher, par tous les moyens, l'existence d'une tuberculose. Nous avons vu que dans 58,5 % des cas on a ainsi dépisté une tuberculose active ou latente.

L'observation de Julien-Marie [36] (obs. 9) en est un autre

exemple saisissant : un enfant de 14 ans, dont la cuti-réaction était négative en avril 1944, fait en juin 1944 une pyrexie; on le soumet à un traitement par le Sulfathiazol. Le quatrième jour apparaît un érythème nodulaire; une radiographie montre une ombre de lésion initiale; une cuti se révèle positive.

Benhamou et Destaing [2] rapportent l'observation d'une femme indigène de 31 ans chez laquelle l'érythème nodulaire sulfathiazolé s'est accompagné d'une cuti-réaction de plus en plus positive à la tuberculine et d'un complexe ganglio-parenchymateux du hile droit.

Une tuberculose en activité le plus souvent récente fut démontrée chez 11 malades observés par Löfgren [35].

Primo-infection tuberculeuse confirmée par l'évolution et la radiographie chez une jeune malade de Henrot [26], etc. Les exemples abondent.

Dans tous les cas, l'érythème nodulaire sulfamidé a été d'un intérêt pratique considérable, puisque *révélant* l'atteinte tuberculeuse, qui, sans lui, aurait pu rester longtemps latente; il a permis d'instituer un traitement précoce. Ainsi évitera-t-on, grâce à ce révélateur cutané qu'est le Sulfathiazol, ces lamentables évolutions que rapportent Julien Marie [36] (obs. 12), tuberculose pulmonaire évolutive; Legrand [32], formation d'une caverne tuberculeuse et B. K. dans l'expectoration, etc.

CONCLUSIONS

L'administration de sulfamides, et principalement de Sulfathiazol, provoque fréquemment l'apparition d'érythèmes nodulaires et polymorphes; une revue générale des faits est exposée.

Deux observations sont rapportées :

— dans l'une, infection puerpérale *post-abortum;* elle permet de surprendre une primo-infection tuberculeuse muette;

— dans l'autre, pneumopathie aiguë chez une enfant, cuti-réaction fortement positive; on a pensé à une tuberculose. Quinze jours après l'interruption des sulfamides, la cuti-réaction est devenue négative.

Différentes explications proposées par les auteurs sont exposées et discutées.

L'hypothèse suivante est proposée : Il s'agit, selon toute vraisemblance, d'un état particulier de réaction cutanée créé par l'administration de sulfamides. Cet état peut se traduire par un érythème noueux purement toxique. Si par advertance le sujet est atteint d'une affection, comme la primo-infection tuberculeuse qui se traduit volontiers par un érythème noueux, celui-ci se manifestera d'autant plus que l'état de réactivité cutanée sera exacerbé par les sulfamides.

Ainsi s'explique la fréquence des tuberculoses observées au cours des érythèmes nodulaires sulfamidés (58,5 %).

Le Sulfathiazol joue le rôle de « révélateur cutané ».

Ces faits ont une portée générale; ils expliquent en partie le mécanisme des allergies cutanées, où le facteur purement cutané est trop souvent sous-estimé.

Ces faits ont une portée pratique : tout érythème nodulaire sulfamidé impose l'obligation d'une enquête poussée dans le sens d'une tuberculose possible.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
R. DAMADE.

Vu : *Le Doyen,*
R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 5 juin 1947.
Le Recteur de l'Académie.
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aguirre (R.-C.) et A.-R. Arena. — Etiologie tuberculeuse de l'érythème noueux; démonstrations bactériologiques (bibliographie). *Archives de médecine des enfants*, 1936, **39**, 137.
2. Benhamou (Ed.) et F. Destaing. — Erythème noueux sulfamidé chez une myxœdémateuse. *Presse médicale*, 1946, **54**, 312.
3. Bertin (E.) et Cl. Huriez. — Les érythèmes de la sulfamidothérapie. *Echo médical du Nord*, 1942, **13**, 287.
4. Boulet (P.), J. Chardonneau, J. Rodier et A. Biscaye. — Trois cas d'érythèmes noueux au cours de la sulfamidothérapie chez le vieillard. Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier, juin 1944; in *Presse médicale*, 1945, **53**, 51.
5. Cibils-Aguirre. — Vérifications expérimentales de l'étiologie tuberculeuse de l'érythème noueux. *Arch. de méd. des enfants*, 1933, **36**, 521.
6. Courmont (P.). — Erythème noueux et tuberculose. *Journ. de méd. de Paris*, 1930, **50**, 744.
7. Debré (R.), J. Marie, R. Broca, A. Saenz et J. Bernard. — Particularités d'un certain nombre de cas d'érythèmes noueux, expression du début de la tuberculose chez l'enfant. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1935, **51**, 1025.
8. Decourt (J.) et F. Verliac. — Eruptions érythémato-nodulaires et conjonctivites dues au sulfamidothiazol. *Paris médical*, 1944, **34**, 36.

9. Derot et Lafourcade. — Erythème polymorphe dû aux sulfamides. Soc. fr. de derm. et syph., séance 11 déc. 1941; in *Presse médicale*, 1942, **50**, 111.

10. Derot (M.), L. Lafourcade, Mme Boileau-Monghal. — Deux cas d'érythèmes polymorphes en cours de traitement par le sulfamidothiazol. Soc. fr. de derm. et syph., séance 3 mars 1944; in *Ann. et Bull. de derm.*, 1944, **4**, 91.

11. Doczy (G.). — Etude sur la pathogénie et l'étiologie de l'érythème noueux. *Dermatologische Wochenschrift*, 1931, **92**, 241.

12. Dupérié. — Erythème polymorphe et sulfamidothérapie. Soc. méd. et chir. de Bordeaux, séance 9 nov. 1945; in *Presse médicale*, 1946, **54**, 153.

13. Dupérié, Monmayou et L'Epée. — Soc. anatomo-clinique de Bordeaux, séance 26 juin 1944; in *Journ. de méd. de Bordeaux* (sous presse).

14. Fribourg-Blanc (A.) et M. Grau. — Les formes cutanées érythémateuses et nodulaires de la maladie rhumatismale. *Le Concours médical*, 1937, **59**, 1353.

15. Gadrat (J.). — Deux cas d'érythèmes polymorphes au cours de thiazol-sulfamidothérapie. Soc. de derm. et syph., séance 8 nov. 1945; in *Ann. et Bull. de derm.*, 1945, **5**, 304.

16. — Erythème noueux précoce au cours d'un traitement par 1162 F. *Presse médicale*, 1946, **54**, 153.

17. — Sur les érythèmes rhumatismaux. *Ann. de Dermat.*, 1938, **9**, 1045.

18. Gate, Blondet, Béraud. — Manifestations rhumatismales atypiques accompagnées d'érythème noueux chez un enfant de 6 ans. Soc. méd. des hôp. de Lyon, séance 13 avril 1943; in *Presse médicale*, 1943, **51**, 473.

19. Godlewski. — Sur quelques cas d'érythèmes noueux. Relations avec la sulfamidothérapie. Soc. des sc. méd. et biol. Montpellier, séance 4 juin 1943; in *Presse médicale*, 1943, **51**, 475.

20. Gougerot (H.) et De Sablet. — Syndrome d'érythème noueux et d'arthrite pseudo-phlegmoneuse au cours d'une cure de Sulfathiazol. Soc. fr. de derm. et syph., séance 11 janv. 1945; in *Ann. et Bull. de derm.*, 1945, **5**, 60.

21. Gougerot (H.) et H. Lesca. — Pathogénie de l'érythème noueux au cours de la thiazosulfamidothérapie. Soc. fr. de derm. et syph., séance 8 juin 1944; in *Ann. et Bull. de derm.*, 1944, **4**, 186.

22. Graziosi. — Bacillémie tuberculeuse et érythème noueux. *Journ. de méd. de Lyon*, 1936, **17**, 473.

23. Greiner. — Thèse médecine Lyon, 1939.

24. Grenet (H.) et R. Levent. — Les érythèmes rhumatismaux. *Revue du rhumatisme*, 1937, **4**, 206.

25. Halbron (P.) et H.-P. Klotz. — L'érythème noueux de l'adulte est-il toujours tuberculeux ? *Paris médical*, 1936, **26**, 37.

26. Henrot. — Erythème noueux, primo-infection tuberculeuse et sulfamidothérapie. Soc. de laryng. des hôp. de Paris, séance 24 avril 1944; in *Presse médicale*, 1945, **53**, 46.

27. Jobin (A.). — L'érythème noueux. *Bull. Soc. méd. des hôp. de Québec*, 1934, 118.

28. Johannsen (N.). — Contribution to the discussion of Wallgren's case of erythéma nodosum with negative tuberculin reaction. *Acta Poediatrica*, 1929, **12**, 321.

29. Joulia, Fallot et L'Epée. — Les accidents de la sulfamidothérapie. Leurs manifestations cutanées. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1945, **122**, 321.

30. — Erythème morbiliforme avec conjonctivite après ingestion de sulfamides. Poursuite du traitement, guérison. Soc. de derm. et syph., séance 8 mars 1945; in *Ann. et Bull. de derm.*, 1945, **5**, 94.

31. Lavergne (V. de), Helluy, Mme Herbenval et Williz. — Erythème noueux thiazolé; à propos d'un groupement de cas. Soc. fr. de derm. et syph. de Lyon, séance du 8 juin 1944. *Ann. et Bull. de derm.*, 1944, **4**, 232.

32. Legrand (R.), A. Patoir, G. Patoir et J. Desruelles. — A propos de deux cas d'érythèmes noueux survenus au cours de sulfamidothérapie et suivis de tuberculose pulmonaire. Soc. de méd. du Nord, séance 26 mai 1944; in *Presse médicale*, 1945, **53**, 50.

33. Lereboullet (P.). — Erythème noueux et tuberculose infantile. *Gaz. des hôp.*, 1935, **108**, 5.

34. Lesne (E.), Y. Boquien et P. Guillain. — Le pronostic éloigné de l'érythème noueux. *Arch. de méd. des enfants*, 1933, **36**, 21.

35. Lofgren (S.) (Stockolm). — Erythèmes noueux après traitements sulfamidés. *Acta Med. Scand.*, 1945, **122**, 170; in *Presse médicale*, 1946, **54**, 477.

36. Marie (Julien), Ph. Seringe, P. Maurice et Mlle Noufflard. — Erythème noueux et Sulfathiazol. *Presse médicale*, 1945, **53**, 418.

37. Massot (H.). — A propos des exanthèmes de la maladie de Bouillaud. *Gaz. méd. de France*, 1941, **48**, 382.

38. Milian. — Le biotropisme, 1 vol., 1929, Paris. Baillière, édit.

39. Milian (G.). — Les érythèmes du neuvième jour ne sont ni anaphylactiques ni toxiques, mais infectieux. *Paris médical*, 1935, **25**, 74.

40. Minet (J.), Warembourg, Linquette, G. Lemaître, Claey. — Erythèmes noueux rhumatismaux. Soc. méd. du Nord, séance 25 mai 1945; in *Echo médical du Nord*, 1945, **16**, 102.

41. Monnerot, Dumaine, d'Ismailia. — Le biotropisme. *Gazette des hôpitaux;* analysé in *Ann. de derm.*, 1936, **7**, 1134.

42. Morquio (L.). — Erythème noueux et tuberculose. *Presse médicale*, 1934, **42**, 409.

43. Pic (A.) et P. Delore. — Considérations cliniques sur le rhumatisme articulaire aigu tuberculeux. *Journ. de méd. de Lyon*, 1932, **13**, 255.

44. Poncet et Leriche. — Le rhumatisme tuberculeux. 1 vol., Paris, 1909, Doin, édit.

45. Rabut et Leca. — Erythème noueux et sulfamide thiazolé. Soc. fr. de derm. et syph., séance 14 déc. 1944; in *Ann. et Bull. de derm.*, 1944, **4**, 331.

46. Ravault. — *Lyon médical*, 1944, **172**, 69.

47. Ravault (P.) et J. Brun. — Les manifestations rhumatismales au cours de la primo-infection et des autres périodes du cycle de l'infection tuberculeuse. Soc. d'études scient. sur la tuberculose (Réunion de Lyon), séance 16 juill. 1943; in *Presse médicale*, 1943, **51**, 531.

48. Rimbaud (P.) et G. Rigoullet. — Considérations sur trois cas d'érythèmes noueux thiazomidiques. *Presse médicale*, 1946, **54**, 690.

49. Rist (E.). — La réaction locale sous-cutanée à la tuberculine. Contribution clinique à l'étude de l'allergie. *Presse médicale*, 1941, **49**, 425.

50. Rouques (L.). — L'érythème noueux au cours de la sulfamidothérapie. *Presse médicale*, 1945, **53**, 180.

51. Sarrouy et Prost. — Erythème noueux et Sulfathiazol. *Presse médicale*, 1946, **54**, 671.

52. Schachter (M.). — L'érythème noueux et son importance pour le médecin d'enfants. *Journ. de méd. de Lyon*, 1932, **13**, 677.

53. Sézary et Friedmann. — Erythème noueux et maladie de Nicolas Favre. *Bull. de la Soc. de derm. et syph.*, 1936, **43**, 559.

54. Temine (P.). — Dermatoses du Sulfathiazol. *Presse médicale*, 1946, **54**, 262.

55. — Erythème polymorphe dû au Sulfathiazol. Soc. fr. de derm. et syph., séance 11 juin 1946; in *Presse médicale*, 1946, **54**, 687.

56. Thiers (H.), J. Racouchot et Lancon. — Erythème noueux déclenché successivement par les sulfamides et les chocs au cours d'une salpingite gono. Soc. de derm. et syph. de Lyon, séance 22 nov. 1945; in *Ann. et Bull. de derm.*, 1945, **5**, 341.

57. Tixier (L.) et J.-P. Verne, H. Janet, H. Grenet. — Erythèmes noueux à la suite d'un traitement par le Sulfathiazol. Soc. de pédiatrie, séance 21 avril 1942; in *Presse médicale*, 1942, **50**, 422.

58. Traissac (F.-J.). — Rhumatisme. Erythème polymorphe. Sulfamides et primo-infection tuberculeuse. Mémoire à la Société de médecine de Bordeaux, juin 1946; in *Journ. de méd. de Bordeaux* (sous-presse).

59. Verger (P.). — L'érythème noueux. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1942, **119**, 457.

60. Wallgren. — Erythema nodosum with negative tuberculin reaction. *Acta Poediatrica*, 1929, **12**, 321.

Dépôt légal effectué en 1947 (2e trimestre).

24355. Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1947.